merkliche Differenz besteht, die sogenannte Fokusdifferenz. Nun bringen aber nicht die gelben Strahlen, deren Fokus dem Auge bei Einstellen eines Bildes als der hellste erscheint, die stärkste Wirkung auf die photographische Platte hervor, sondern die blauen. Es musste daher von Vorteil erscheinen, die für mikrophotographische Zwecke dienenden Objektiv-Systeme so zusammenzuschleifen, dass der Fokus der blauen und derjenige der gelben Strahlen zusammenfällt. Als die besten derartigen Systeme haben unserem Gewährsmann zufolge zur Zeit die von Zeiss (Jena) hergestellten apochromatischen Linsen zu gelten, die allerdings sehr kostspielig sind.

Auf diese dem I. Teil des Buches entnommenen Sätze von allgemeinerem Interesse muss sich Ref. mit Rücksicht auf den ihm zu gebote stehenden Raum beschränken; sie werden zur Charakteristik des brauchbaren Büchleins genügen. Auszüge aus dem II. Teil, der von der photographischen Praxis (Negativ-, Positiv-Prozess u. s. w.) handelt, hier noch anzuschließen, schien keinen besondern Vorteil zu bieten. Die Aneignung solcher Manipulationen kann doch nur, entweder unter Anleitung eines Technikers oder mit dem Buche in der Hand, durch die Ausübung selbst erreicht werden.

B. Solger (Greifswald).

Zur Kenntnis der Aetiologie des Wundstarrkrampfes nebst Bemerkungen über das Cholerarot.

Von Prof. Dr. **L. Brieger**[1]).

Ueber das Wesen des Wundstarrkrampfes hatte man bis vor kurzem allerlei Theorien aufgestellt, die aber sämtlich, wie bereits Rosenbach[2]) in seinem vor dem letzten Chirurgenkongresse gehaltenen Vortrage betont, vor einer schärfern Kritik nicht standhalten.

Auch die pathologische Anatomie war nicht in der Lage, irgend welche thatsächlichen Ergebnisse über die Aetiologie der so schrecklichen Symptome des Tetanus traumaticus zu erheben.

Erst die exakt naturwissenschaftliche Richtung der modernen Klinik bahnte auch hier wieder die Wege zur Erkenntnis.

Nachdem vergeblich versucht worden war, durch Einspritzungen von Blut und Eiter von tetanischen Menschen unter die Haut und in das Blutgefäßsystem von Kaninchen und Hunden Tetanus zu erregen, glückte es im Jahre 1884 Carle und Rattone[3]), durch Injektion des Inhaltes einer Aknepustel, welche von einem zwei Stunden vorher an Tetanus verstorbenen Manne herrührte, in die Nervenscheide des Ischiadicus von Kaninchen bei der Mehrzahl ihrer Versuchstiere töd-

1) Nach einem im Verein für innere Medizin zu Berlin gehaltenen Vortrag, aus der „Deutschen mediz. Wochenschrift“ mitgeteilt vom Herrn Verfasser.

2) v. Langenbeck's Archiv, Bd. XXXIV, Heft 2.

3) Giornale della R. Acad. di med. di Torino, 1884, Nr. 3.

lichen Starrkrampf zu erzeugen. Auch wurde durch Aufschwemmungen von Nervensubstanz, welche diesen infizierten Tieren oberhalb der Injektionsstelle entnommen worden, wiederum auf andere Kaninchen Tetanus übertragen. Ueber die etwaigen Krankheitsträger berichten die genannten Autoren nichts Näheres.

Arthur Nicolaier[1]), der unter Leitung Flügge's arbeitete, fand nun in Erdproben einen anaëroben Bacillus, welcher, bei Tieren subkutan einverleibt, einen Symptomenkomplex hervorruft, welcher wohl nur als tetanischer aufgefasst werden kann. Wenn Flügge in seinem Buche über die Mikroorganismen mit einer gewissen Reserve diese Mikrobe als *Bacillus tetani* bezeichnet, so wird wohl das Bedenken über die Rolle dieses Bacillus nunmehr ziemlich beseitigt sein, nachdem auch der Göttinger Chirurg Rosenbach die gleiche Bakterie aus der Wundstelle eines am Wundstarrkrampfe verstorbenen Mannes züchtete. Allerdings bedarf es noch weiterer Untersuchungen, um die Bedeutung des Rosenbach'schen Bacillus endgiltig klarzulegen. Tiere, welche mit dem Rosenbach'schen Mikroorganismus geimpft worden waren, boten dieselben Symptome dar, wie sie Nicolaier nach Impfung mit Erde erhielt. Einstimmig bekundeten die Chirurgen die von Rosenbach an geimpften Tieren demonstrierten Krankheitserscheinungen als identisch mit den Symptomen, welche bei den an Wundstarrkrampf erkrankten Menschen zur Wahrnehmung gelangen. Mäuse, Meerschweinchen und Kaninchen sind gleich empfindlich, können aber den fürchterlichen Insulten des Tetanusträgers bis mehrere Tage lang trotzen. Hunde dagegen erweisen sich als unempfänglich.

Der Erreger des Tetanus stellt sich als ein feines lineares Stäbchen dar, an dessen einem Ende ein anfangs noch färbbares Köpfchen, später eine noch kaum färbbare Spore sich befindet (Rosenbach). Eine absolute Reinkultur dieses Bacillus ist bisher noch nicht gelungen. Flügge hat neuerdings eine solche, wie Rosenbach mitteilt, dadurch hergestellt, dass er seine Kulturen fünf Minuten lang auf 100° C. erhitzte, doch ist die Uebertragung derartiger Reinkulturen in andere selbst gleichartige Nährböden mit bisher unüberwindlichen Schwierigkeiten verknüpft gewesen, während die Ueberpflanzung aus unreinen Kulturen ohne weiteres von statten ging. Möglicherweise spielt hier die Symbiose eine Rolle.

Nach Ansicht der Entdecker des Tetanusbacillus bildet dieser Krankheitsvermittler ein chemisches Gift, das die schrecklichen Reizerscheinungen von seiten des Nervensystems erst auslöst. Zu gunsten dieser Annahme spricht der sparsame Befund von Bacillen im Körper von Tieren, welche am künstlich erzeugten Tetanus eingingen, sowie der Umstand, dass Rosenbach aus dem Rückenmark, den Nerven

1) Deutsche mediz. Wochenschrift, 1884, S. 842.

und den Muskeln tetanischer Kaninchen keine Bacillen unter sonst günstigen Bedingungen zu züchten vermochte.

Nur mittels der Methoden der reinen Chemie ließ sich hoffen, jene Gifte zu isolieren.

Behufs

Darstellung der chemischen Gifte des *Bacilli tetani traumatici* (Rosenbach)

wurden mir allerdings nicht ganz reine Kulturen desselben von Herrn Geheimrat Koch durch Herrn Kollegen Nietner gütigst zur Verfügung gestellt, welche von Rosenbach'schen Kulturen entstammten.

Ich habe bereits im dritten Teile meiner Untersuchungen über Ptomaine erwähnt, dass ich aus sterilisiertem Fleischbrei, welcher mit jenen Kulturen beschickt war, ein giftiges Ptomain, ein Toxin, wie ich dergleichen Gifte nenne, dargestellt habe, das bei Tieren nach hypodermatischen Einspritzungen die gleichen Symptome hervorruft, wie sie Nicolaier und Rosenbach von ihren infizierten Tieren beschrieben haben. Auf die Kulturanlagen, auf die Darstellungsweise, auf die chemischen und physiologischen Eigenschaften dieses spezifischen Toxins, welches nach der Formel $C_{13}H_{30}N_2O_4$ zusammengesetzt ist und von mir „Tetanin" genannt wurde, will ich hier nicht weiter eingehen, da ich mich hierüber bereits in meiner letzten Monographie geäußert habe. Ich trage nur nach, dass das Tetaninplatinat sich bei 197° C. zersetzt. Weiteres über die chemische Konstitution dieses in saurer Lösung ziemlich leicht zersetzlichen, in alkalischem Fluidum recht haltbaren Toxins konnte ich vorläufig nicht ermitteln, da aus Rücksicht auf meine Umgebung — die Tetanuskulturen stinken abscheulich — vorläufig das Arbeiten mit größern Mengen von Nährmaterial nicht wohl durchführbar ist. Ich injiziere hier wenige Milligramme einer Maus in die Lendengegend der hintern Extremitäten und einer andern die gleiche Quantität am Humerus, um Ihnen allerdings in rascher Folge jene Symptombilder zu zeigen, welche Rosenbach an seinen an den gleichen Stellen mit dem Bacillus geimpften Mäusen demonstrierte. An dem Ort, wo das Tetanin zuerst eingedrungen, nimmt man bald eine eigentümliche Starre wahr, die sich allmählich über den ganzen Körper verbreitet, bis schließlich die Versuchstiere mit ausgespreitzten Extremitäten, kyphotisch verkrümmtem Rücken hilflos zu Boden sinken. Oefter durchzucken tetanische Stöße das Tier, wobei die Extremitäten nach hinten gestreckt und der Rumpf opisthotonisch verzogen wird. Krampfhaftes Aufeinanderpressen der beiden Kiefer, Zähneknirschen geben uns zeitweise Kunde von dem gleichzeitigen Vorhandensein von Trismus. In den krampffreien Intervallen erscheinen die Tiere ermattet und schlaff. Auf äußere Reize hin wird aber sofort wieder ein tetanischer Anfall

ausgelöst. Auf der Höhe der Krampfanfälle erlischt gewöhnlich das Leben dieser Tiere. Gelingt es, diese Erscheinungen durch Applikation einer passenden, sehr geringen Dose recht lange hinzuziehen, so kann man zweierlei Phasen der Vergiftungserscheinungen sehr wohl unterscheiden. In dem ersten längern Abschnitte tritt mehr die paralytische Starre hervor, während in der zweiten kürzern Phase klonische und tonische Krämpfe unaufhörlich auf einander folgen. Ehe diese Vergiftung aber in Szene tritt, braucht es immerhin eine geraume Zeit.

Die Lebensthätigkeit des Tetanusbacillus offenbart sich nicht bloß durch das spezifisch wirkende Tetanin, sondern daneben werden in allerdings geringer Quantität noch andere Toxine geschaffen, die ebenfalls nur das Nervensystem als Angriffspunkt erwählen. Die Natur ist eben sehr verschwenderisch in ihren Gaben. Wie im Pflanzenreiche einzelne Individuen gleich eine ganze Reihe von verschiedenen Alkaloiden in ihrem Leibe aufstapeln, so scheint auch den pathogenen Bakterien die Macht verliehen zu sein, Ptomaine und Toxine in mannigfacher Anzahl ihrem Nährboden zu entziehen.

Ein zweites Toxin aus Tetanuskulturen stellte ich dar sowohl nach den anderweitig geschilderten Fällungsmethoden als auch durch Destillation der alkalisierten Kulturen in strömenden Wasserdämpfen. Demselben, Tetanotoxin von mir genannt, kommt gemäß der Analyse seines Platin- und Golddoppelsalzes die Formel $C_5H_{11}N$ zu. Die Details der Methodik, sowie die analytischen Daten habe ich bereits vor kurzem in den Berichten der deutschen chemischen Gesellschaft publiziert[1]). Die reine Base ist flüchtig, siedet unter 100° C. und riecht ziemlich unangenehm. Auf die weitern chemischen Eigenschaften dieses Toxins gehe ich hier nicht näher ein, nur möchte ich gegenüber Ladenburg, der diese Base für ein Imin zu halten geneigt ist, bemerken, dass das Tetanotoxin sowohl die Isonitril- als auch die Senfölreaktion gibt, somit also nur ein primäres Amin sein kann. Ob nun eines der vielen theoretisch möglichen Valerylamine vorliegt, lässt sich vorläufig nicht sagen. Das Tetanotoxin ist bei weitem nicht so giftig, als das Tetanin.

Nach subkutaner Einverleibung des Tetanotoxin erscheinen nicht sofort die charakteristischen Vergiftungssymptome, sondern es vergehen oft 10—20 Minuten bis zum Eintritt derselben. Es machen sich alsdann bei den Versuchstieren (Mäusen, Meerschweinchen, Kaninchen) in den der Injektionsstelle benachbarten Muskelgruppen leicht flimmernde Bewegungen merklich, die allmählich in kräftigere Zuckungen übergehen und die überall am Rumpfe bald in der einen bald in der andern Muskelgruppe auftauchen. Die Tiere werden unruhig, versuchen zu entfliehen, zeitweise überfällt sie ein allgemeiner heftiger Schauer ähnlich einem Fieberfroste, wobei sich die Pupillen er-

1) Jahrgang XIX, S. 3119.

weitern, reaktionslos werden, und die Haare sich sträuben. Allmählich werden die Tiere immer schwerfälliger in ihren Bewegungen, wanken hin und her und bleiben schließlich wie festgebannt auf einer Stelle stehen. Nunmehr gleiten die Extremitäten aus, der Kopf wird niedergeduckt. Bauch und Brust pressen sich gegen die Unterlage, schließlich tritt totale Lähmung ein. Während Respiration und Herzaktion anfänglich beschleunigt waren, werden dieselben bei Steigerung der Symptome immer langsamer. Mit der Zunahme der Lähmungserscheinung wächst auch die Intensität der Krämpfe unter Steigerung der Temperatur um 1—2° C. Alle Muskelgruppen werden in heftigster Weise von diesen Krämpfen ergriffen. Der Kopf wird nicht nur opisthotonisch verzogen, sondern krümmt sich auch gleich wie der Rumpf nach der Seite hin, in welche das Gift injiziert wurde, dabei führt das Tier mit den auf dem Boden ausgespreizten Beinen förmliche Schwimmbewegungen aus. Unter äußerst intensiven Krampfanfällen erfolgt schließlich der Tod. Nicht immer verläuft die Applikation des Tetanotoxin so unglücklich. Manche Tiere sind merkwürdig widerstandsfähig gegen die Wirkung dieses Giftes. Selbst nach verhältnismäßig hohen Gaben erfolgen bisweilen nur leichte Vergiftungserscheinungen. Oder aber die Insulte dauern stundenlang an, und das Tier erholt sich dann wieder vollkommen. Worauf diese merkwürdige Zähigkeit gewisser Tiere beruht, vermag ich nicht zu sagen.

Im Laufe der weitern Untersuchungen ergaben sich Anhaltspunkte für das Vorhandensein von noch andern flüchtigen Toxinen in den Tetanuskulturen. Nach Entfernung der Eiweiß- und Leimsubstanzen in saurer Lösung wurden diese Toxine mittels Wasserdampf nach Alkalisierung der Lösung übergetrieben. Das durch Salzsäure genau neutralisierte und eingedampfte Destillat wurde mit Alkohol extrahiert und der Alkohol verjagt. Durch pikrinsaures Natron fiel aus dem alkoholischen Rückstande ein schwer lösliches Pikrat aus, das umkrystallisiert bei 221° C. schmolz und 20,15 % N enthielt; mithin lag hier, wie auch die Reaktionen des aus dem zerlegten Pikrat dargestellten salzsauren Salzes lehrten, Kadaverin (Pentamethylendiamin) vor. Uebrigens hatte ich die Gegenwart dieses Ptomains, sowie die des Putrescins bei der Anwendung der Fällungsmethoden bereits durch Reaktionen und Analyse ihrer Golddoppelsalze dargethan.

Gefunden 50,30 % Au, Kadaveringoldchlorid $C_5H_{14}N_2 . 2HCl . Au Cl_3$ verlangt 50,38 % Au und für Putrescinaurat $C_4H_{12}N_2 . 2 HC. Au Cl_3 + 2 H_2O$, das H_2O = 4,47 % und Au = 51,30 % verlangt, gefunden H_2O = 4,98 % und Au = 51,10 % Au.

Diese beiden Substanzen sind natürlich Produkte der den Tetanuskulturen beigemengten Fäulnisbakterien und waren nur in sehr geringer Menge erhältlich. Der von dem schwer löslichen Pikrat abgetrennten Lauge wurde die Pikrinsäure nach dem Ansäuren mit

Salzsäure durch Aether entzogen und durch Goldchlorid das Tetanotoxin ausgefällt. Diese nun restierende Lauge wurde durch Schwefelwasserstoff vom Gold befreit und nun zum eingeengten Filtrat Platinchlorid hinzugefügt. Es fiel ein schwer lösliches Platinat mit einem Platingehalt von 41,30 % aus (Methylaminplatinchlorid verlangt 41,68 % Pt.). Das aus diesem Platindoppelsalze dargestellte salzsaure Salz ergab auch die für Methylamin charakteristischen Reaktionen. Die Platinlauge schloss nun noch zwei spezifische Krampfgifte ein, allerdings in so geringer Quantität, dass die Feststellung der empirischen Formel dieser Körper sich nicht ermöglichen ließ.

Das eine dieser Toxine krystallisierte beim Eindampfen der Platinlauge in Form von Blättchen heraus, die zweimal umkrystallisiert bei 240° C. sich zu zersetzen begannen, bei 260° C. aber noch nicht völlig zerstört waren. Die Analyse ergab:

$$Pt = 38{,}06\,\%$$
$$N = 5{,}55\,\%.$$

Das Chlorhydrat ist sehr leicht zerfließlich. Von den Alkaloidreaktiven gaben nur noch Goldchlorid und Pikrinsäure damit äußerst leicht lösliche Doppelsalze in Gestalt von Blättchen.

Dieses salzsaure Toxin bewirkt exquisiten Tetanus, regt daneben aber auch noch die Speichel- und Augensekretion sehr lebhaft an; Symptome, die bei den übrigen Toxinen der Tetanusgruppe nie beobachtet wurden.

Das vierte und letzte Glied der Toxine des Tetanus wurde aus der übrig bleibenden Platinlauge durch Alkohol ausgefällt, aus Alkohol und Wasser umkrystallisiert und zeigte den konstanten Schmelzpunkt 210° C.

Dieses Platindoppelsalz enthielt

30,60 % Pt, 21,23 % C und 4,95 % H.

Mit den übrigen Alkaloidreagentien verbindet sich dieses Toxin nicht. Sein leicht lösliches Chlorhydrat in minimalen Mengen Tieren beigebracht, streckt dieselben unter heftigen klonischen und tonischen Krämpfen nieder. Ich nenne dieses Toxin vorläufig Spasmatoxin, während ich für das an dritter Stelle geschilderte, anscheinend nur in sehr geringen Mengen produzierte Toxin keinen Namen vorschlage, da hier vermutlich ein dem Kadaverin nahestehendes Diamin vorliegt.

Außer auf Fleischbrei wurden auch noch auf zerquetschtem Pferde- und Rinderhirn, sowie auf Kuhmilch, die mit frisch gefülltem kohlensauren Kalk versetzt worden war, die Tetanusmikroben unter Abhaltung der Luft kultiviert. Neben Tetanin resultierte aus dem Gehirnbrei vorzugsweise Tetanotoxin, während die Milch letzteres Toxin gar nicht, dagegen Spasmotoxin enthielt, nachgewiesen durch Reaktionen etc. und Analyse des Platindoppelsalzes mit 30,56 % Pt. Wir sehen also, dass das Nährsubstrat zum Teil von ausschlaggebender Bedeutung für die Entstehung der Toxine ist.

Die Bildung aller dieser Basen geht einher mit sehr lebhafter Schwefelwasserstoffentwicklung, so dass das als Ventil vorgelegte Quecksilber in Kürze sich in Schwefelquecksilber umwandelt. Es lässt sich nun voraussetzen, dass auch im erkrankten menschlichen Organismus der Tetanusbacillus im Vereine mit seinen Begleitern eine derartige Gasproduktion anregen wird, doch übt dieselbe keine schädliche Wirkung aus, da meines Wissens Anzeichen, die auf eine Vergiftung mit Schwefelwasserstoff hindeuten, sowohl bei tetanischen Menschen als auch bei dergleichen Tieren bisher noch nie beobachtet wurden.

Die beste Ausbeute an Toxinen ergab Fleischbrei bei Temperaturen von 36—37,5° C.; bei höhern Temperaturen sank die Produktion an diesen Körpern stetig, und desto mehr Ammoniak trat auf. Bei den höhern Temperaturen werden also die gebildeten Zwischenprodukte rasch zerstört und in ihre letzten Komponenten zerspellt. Diese Thatsache dürfte dereinst, wenn auch bei der Bildung von Toxinen durch andere pathogene Bakterien ähnliche Verhältnisse obwalten sollten, Licht auf die Bedeutung des Fiebers werfen. Vielleicht ist grade das Fieber jenes Mittel, dessen sich die Natur bedient, um die schädlichen Bakterienprodukte rasch zu zerlegen und dadurch deren unheilvolle Wirksamkeit zu kompensieren. Auffällig ist es doch immerhin, dass unter der schon stattlichen Zahl der von mir dargestellten Toxine kein einziges für längere Zeit Fieber zu unterhalten vermag.

Abgänge von den tetanuserkrankten Individuen habe ich nur ein einziges mal Gelegenheit gehabt zu untersuchen. Es handelte sich um einen Mann mit sogenanntem rheumatischem Tetanus, der wenige Stunden nach seiner Aufnahme auf unserer Klinik verstarb. Im ganzen standen mir ca. 50 ccm Urin zur Verfügung. Derselbe, Tieren in geringer Menge injiziert, war absolut wirkungslos. Auch nach Destillation des alkalisierten Urins konnte in der Vorlage nur Trimethylamin nachgewiesen werden.

Dass nun in der That die vier beschriebenen Toxine nur der Lebenskraft des Tetanusbacillus und nicht andern beigemengten Bakterienspecies ihren Ursprung verdanken, geht daraus hervor, dass alte Kulturen, die früher sicher die Tetanusmikroben in großer Zahl beherbergt hatten, zwar Fleisch unter widerlichem Geruche auflösten, indess bei Tieren, denen derartige Fleischkulturen subkutan injiziert worden waren, gar keinen Effekt hervorrufen, und dass dieselben nur Ammoniak und Kadaverin, aber kein spezifisches Toxin enthielten.

Woher stammt nun die Tetanusmikrobe, von wo gelangt sie in den Erdboden?

Auf dem letzten französischen Chirurgenkongress, wo über die Ursache des Wundstarrkrampfes eine lebhafte Diskussion sich entspann, ist die infektiöse Natur des Tetanus, soweit ich aus den mir

nur zugänglichen Referaten ersehen kann, nur von Verneuil, etwas eingehender erörtert worden. Verneuil macht nun auf die Häufigkeit des Wundstarrkrampfes bei Leuten aufmerksam, die viel mit Pferden verkehren und zitiert ebenso wie Larger zur Erhärtung seiner Ansicht Fälle, bei denen unzweifelhaft eine Uebertragung des Tetanus von Pferden auf Menschen zu beweisen war. Zu gunsten dieser Auffassung scheint auch der Umstand zu sprechen, dass ich aus menschlichen Leichenteilen, die übereinandergeschichtet Monate lang dicht oberhalb eines Pferdestalles faulten, neben mancherlei andern Ptomainen noch Tetanin fand. Die Rekognoszierung des Tetanins geschah nicht nur durch seine chemischen und physiologischen Reaktionen, sondern auch durch die Analyse[1]). Durch Einspritzung von Pferde- und Kuhmist unter die Haut von Meerschweinchen und Kaninchen entstand aber kein Tetanus, sondern die Versuchstiere wurden total gelähmt und gingen innerhalb 24 Stunden ein.

Auch die Beschickung von Fleischbrei und Milch mit Pferde- und Kuhmist ergab neben Methylamin, Ammoniak noch ein Toxin, das die Tiere nur unter allgemeiner Paralyse in kürzester Zeit tötete. Von einer weitern Charakterisierung dieser Kurare-ähnlichen Substanz musste aber vorläufig Abstand genommen werden, da derartige Kulturen die Umgebung durch ihren Geruch gar zu arg belästigten.

Abgesehen von dem etwaigen Auffinden von spezifischen Mitteln, das mehr oder minder das Werk des Zufalls sein wird, glaube ich, dass nach Kenntnis der Konstitution der Toxine es ermöglicht sein wird, Atomgruppen dem kranken Organismus einzuverleiben, die sich mit den schädlichen Substanzen zu ungiftigen Verbindungen paaren; bereits liegen thatsächliche Anhaltspunkte für die Berechtigung derartiger Annahmen vor, in der Bildung von Aetherschwefelsäuren (Baumann), Glykoronsäuren (Schmiedeberg), vielleicht auch in der Fähigkeit des Körpers, das Methylradikal an bestimmte Basen herantreten zu lassen (His). Wenn uns nun ferner außerhalb des Körpers Mittel zugebote stehen, um ungiftige Ptomaine in äußerst giftige Toxine überzuführen (ich erinnere daran, dass das gänzlich ungiftige Bakterienprodukt Putreszin durch Ankettung von vier Methylradikalen sich zu dem furchtbaren Gifte Tetramethylputreszin umwandelt) so werden mit der Zeit auch Methoden ersonnen werden, in umgekehrter Weise schädliche Atomgruppen aus dem Molekül innerhalb des Organismus herauszusprengen. Aus den neuern Untersuchungen von Beumer und Peiper[2]) wird es übrigens immer wahrscheinlicher, dass die Ptomaine resp. die Toxine bei der Immunität eine hervorragende Rolle spielen.

---

1) cf. Ber. d. deutsch. chem. Gesellsch., XIX, S. 3119.

2) Zeitschr. f. Hygieine, Bd. II, S. 110.

Von der Vielgestaltigkeit der chemischen Thätigkeit der pathogenen Bakterien mag Ihnen ein anderes Bakterienprodukt Zeugnis ablegen, das ich mir erlaube, noch zu demonstrieren. Es ist dies ein prächtiger, burgunderroter Farbstoff, dessen Grundsubstanz von einem der gefährlichsten kleinen Würgengel präpariert wird. Otto Bujwid[1]) teilte vor kurzem mit, dass Cholerakulturen mit größern Mengen Mineralsäuren versetzt eine rosa violette Färbung annehmen.

Da diese Reaktion nach Bujwid nur Cholerabakterien geben, so kommt derselben eine hohe diagnostische Bedeutung zu. Bei Untersuchungen über die Ptomaine des Cholerabacillus, welche mich im Verein mit Herrn Bocklisch seit einiger Zeit beschäftigten, sahen wir, als Cholerakulturen mittels konzentrierter Schwefelsäure vernichtet wurden, erst eine Rotfärbung auftreten, die allmählich je nach dem Alter der Kultur in eine mehr oder weniger dunkelviolette Nüance sich umwandelte. Erst die Bujwid'sche Entdeckung lehrte uns die Wichtigkeit jener Beobachtung, so dass ich beschloss, das färbende Prinzip in greifbare Gestalt zu bringen. Peptonfleischwassergelatine, mit Kommabacillen beschickt, blieb einige Wochen im Brutofen, wurde dann vorsichtig mit konzentrierter Schwefelsäure bis zur deutlichen Rotfärbung versetzt und nachher noch acht Tage lang in der Kälte stehen gelassen. Die Färbung wurde intensiver, und ein stark rot gefärbter Satz bedeckte den Boden. Bei der Neutralisation mit Soda geht der violette Farbenton in ein schmutziges Rotbraun über, das mit prächtig roter Farbe, durch sehr oft wiederholtes Schütteln mit Benzol extrahiert werden kann und dann bei längerem Stehen aus dem Benzol als braunrote Blättchen heraus krystallisiert. Dieselben schmelzen bei ca. 215° C., sublimieren nicht, sind in Wasser und Aether unlöslich. Mit Säuren bildet diese spezifische Farbbase oder Farbptomain, Cholerarot von uns genannt, einen prachtvoll violetten Farbstoff. Das Cholerarot, in Alkohol gelöst, nimmt ebenfalls diese burgunderrote Farbe an. Das Farbsalz in alkoholischer Lösung zeigt im Spektrum bei *D* einen dunklen Streifen, dessen Intensität unter allmählicher Abnahme im Blau sich verlöscht. Das Cholerarot ist ein echter Farbstoff, wie Ihnen der vorgelegte, damit violett gefärbte Seidenfaden beweist. Hoffentlich ist es mir ermöglicht, so viel Material von Cholerarot zu sammeln, um dessen Zusammensetzung und damit vielleicht die Natur seiner Komponenten kennen zu lernen. Uebrigens ist das Cholerarot ungiftig, soweit sich wenigstens bis jetzt ermitteln ließ.

Neben dem Cholerarot entsteht durch Einwirkung der Schwefelsäure auf die Cholerakulturen noch ein anderer Farbstoff, der aus der alkalischen Flüssigkeit nur in Aether, nicht aber in Benzol, übergeht. Die Farbbase ist violett, mehr oder weniger blau bis blaugrün gefärbt, und kann sogar ganz entfärbt werden, je nach dem Zusatz

1) ibid. S. 52.

von Alkalien, schlägt aber durch Säuren in einen violetten Ton um, der aber weniger gesättigt ist, als der des Salzes des Cholerarots. Es ist dieser Farbstoff identisch mit jenem Farbstoff, den ich aus Fäulnismassen vor längerer Zeit dargestellt habe[1]). Im Spektrum gibt er keinen bestimmten Absorptionsstreifen, sondern verdunkelt nur die größere Hälfte des Spektrums nach dem violetten Ende hin.

Dies Auftreten des zuletzt erwähnten roten Farbstoffes in Cholerakulturen lehrt, dass der Kommabacillus zum Teil ähnliche Materialien liefert, wie die Fäulnisbacillen. Meine bereits früher ausgesprochene Ansicht, dass die chemische Energie der pathogenen Bakterien sich im großen Ganzen kaum anders äußern wird, als wir sie von den Fäulnisbacillen her kennen, kann ich durch weitere Belege wiederum erhärten. Neben andern Ptomainen produziert der Cholerabacillus auf durch Soda stark alkalisiertem Fleischbrei gezüchtet recht erhebliche Mengen von Pentamethylendiamin (Kadaverin), von jenem Ptomain also, das auch aus Fäulnisgemischen in großer Quantität von mir dargestellt wurde. Näheres über die Versuche werde ich vielleicht noch später mitteilen.

Nachtrag über das Cholerarot.

Als Ursache der Rotfärbung von Cholerakulturen durch Mineralsäuren, eine Reaktion, welche zuerst von Alexander Pöhl[2]) gefunden worden ist, und auf deren diagnostischen Wert kürzlich Bujwid[3]) hingewiesen hat, sieht ihr Entdecker Pöhl ein von mir isoliertes Derivat des Skatols an. Nachdem ich[4]) das Cholerarot in Substanz dargestellt habe, war ich auch in der Lage, über die Art und Weise der Entstehung dieses klinisch wichtigen chemischen Körpers näheres festzustellen.

Das Cholerarot, welches durch Umkrystallisieren aus Benzol chemisch rein zu erhalten ist, löst sich, wie ich noch nachtragen muss, auch in Aether, Amylalkohol und Chloroform. Aeußerst charakteristisch für das Cholerarot ist die Umwandlung desselben bei einem bestimmten Alkaligehalt in einen blauen Farbstoff, welche Farbennüance aber leicht wieder in den burgunderroten Farbstoff umschlägt, wenn man irgend eine Mineralsäure hinzufügt. Der blaue Farbstoff geht leicht in Amylalkohol über, setzt sich aber beim Stehenlassen wieder in seinen ursprünglichen Farbenton um.

Destilliert man das chemisch reine Cholerarot in einem Röhrchen mit Zinkstaub, so sublimiert in den kalt gehaltenen Teil des Röhrchens eine weiße, krystallinische Substanz hinein. Dieselbe riecht exquisit nach Indol und gibt in Wasser gelöst die für das Indol charakteristische rote Färbung resp. den Niederschlag von Nitrosoindol. Daraus folgt

1) Zeitschr. f. physiol. Chemie von Hoppe-Seyler Bd. S. 145.
2) Ber. d. deutsch. chem. Gesellsch., Bd. 19, S. 1162, Jahrg. 1886.
3) Zeitschr. f. Hygieine von Koch und Flügge, Bd. II, S. 52, 1887.
4) Deutsche mediz. Wochenschrift, 1887.

also, dass das Cholerarot ein Indolderivat ist. In der That enthalten auch die Cholerakulturen, welche auf Albuminaten erzeugt wurden, stets Indol, wovon man sich leicht überzeugen kann, wenn man diese Kulturen mit Essigsäure destilliert und das Destillat, welches durch die übergehende Essigsäure sich oft schon violett färbt, mit rauchender Salpetersäure versetzt. Es tritt dann stets die Nitrosoindolfärbung ein. Jagt man von Fleischwasserpeptongelatinekulturen der Cholerabakterien durch Destillation mit Essigsäure das Indol ab, so fällt im Rückstand mit konzentrierter Schwefelsäure die Reaktion nur noch schwach rot aus. Diese Rotfärbung rührt größtenteils von der Einwirkung der Schwefelsäure auf das Pepton her.

Welcher Indolabkömmling nun in dem Cholerarot vorliegt, wird die Analyse entscheiden, sobald sich dazu ausreichendes Material angesammelt hat.

Bei der Bedeutung der Gelatine für die Bakteriologie ist es auch erwünscht, die basischen Spaltungsprodukte zu kennen, welche daraus durch Einwirkung von Bakterien entstehen. Nencki[1]) hat bereits im Jahre 1876 durch Destillation von durch Ochsenpankreas in Fäulnis übergeführte Gelatine mittels Barytwasser neben Trimethyl- oder Propylamin ein Ptomain von der Zusammensetzung des Aldehydcollidins $C_8H_{11}N$ dargestellt, das er für Isophenylaethylamin $= C_6H_5-CH\begin{matrix}\diagup CH_3\\ \diagdown NH_2\end{matrix}$ hält. Ich selbst habe aus faulem Leim[2]) Neuridin $C_5H_{14}N_2$, Dimethylamin $NH(CH_3)_2$, und in sehr geringer Menge ein Toxin (giftiges Ptomain) von muskarinähnlicher Wirkung isolieren können.

Gegenwärtig habe ich auch noch den Effekt der Bakterien der menschlichen Exkremente auf Gelatine studiert.

250 g Gelatine mit einer minimalen Quantität menschlicher Exkremente beschickt, wurde nach 50tägigem Stehen an einem mäßig warmen Orte verarbeitet. Nach Eindampfen mit Salzsäure, wiederholter Extraktion mit absolutem Alkohol fällte ich mit alkoholischem Quecksilberchlorid. Der mit Wasser ausgekochte und in Lösung übergegangene Quecksilberchloridniederschlag wurde durch Schwefelwasserstoff zerlegt, vom Schwefelquecksilber abfiltriert und eingedampft. Dieser Rückstand hinterließ mit absolutem Alkohol aufgenommen ein Chlorhydrat, das sich durch seine Reaktionen als salzsaures Putreszin $C_4H_{12}N_2 2HCl$ identifizierte. In das Golddoppelsalz verwandelt ergab es den für Putreszingold erforderlichen Goldgehalt. Gefunden Au $= 51{,}34\%$, berechnet für $C_4H_{12}N_2 \cdot 2HAuCl_4 = 51{,}30\%$ Au.

Aus dem eingedampften alkoholischen Filtrat schied sich beim Versetzen mit Platinchlorid ein in konzentrisch gruppierten Nadeln krystallisierendes Platindoppelsalz aus. Dasselbe ist ziemlich leicht

1) Ueber Zersetzung der Gelatine und des Eiweißes bei der Fäulnis mit Pankreas. Bern 1876.

2) Ptomaine, I. Teil, S. 52.

löslich in Wasser und von strohgelber Farbe. Es enthielt 37,05% Pt. Das aus diesem Platinate regenerierte Chlorhydrat offenbarte sich durch seine Reaktionen etc. als salzsaures Propylamin.

Diese gefaulte Gelatine erwies sich nun ferner noch als eine äußerst ergiebige Quelle für ein Ptomain, das ich bisher aus faulen Fischen nur in geringer Menge erhalten habe, das aber durch seine eigenartige toxische Wirkung, allerdings nur in größern Gaben, ein gewisses Interesse beansprucht.

Sowohl aus der Platinlauge als aus dem Quecksilberchloridfiltrat wurde aus absolut alkoholischer Lösung ein Platindoppelsalz gewonnen, das anfänglich sehr leicht löslich, einmal aber ausgeschieden schwerer in Lösung ging.

Dieses Platinat krystallisiert in prächtigen goldgelben Blättchen, die bei 214° C schmelzen und gemäß der Formel $C_7H_{15}NO_2HClPtCl_4$ zusammengesetzt sind.

Gefunden.		Berechnet für $(C_7H_{15}NO_2HCl)_2PtCl_4$
Pt.	27,98	28,10%
C	23,91	23,91 „
H	4,76	4,55 „
N	4,00	3,98 „

Dieses Ptomain ist nun identisch mit dem Gadinin[1]), welches ich früher aus faulen Dorschen dargestellt habe, und dem ich auch bei der Verarbeitung von faulen Heringen und Barben begegnet bin.

Die früher diesem Ptomain zugeschriebene Formel enthielt zwar zwei H-Atome mehr, doch beweisen sowohl die Reaktionen als auch das sonstige Verhalten des aus Gelatine isolierten Ptomains die vollkommene Uebereinstimmung mit dem Gadinin aus faulen Fischen. Das salzsaure Gadinin krystallisiert in strahlenförmig sich anordnenden Nadeln und gibt mit Phosphormolybdänsäure und Pikrinsäure äußerst leicht lösliche Doppelverbindungen. Aus dem Chlorhydrat wird das freie Gadinin durch frisch gefälltes Silberoxyd als ein Pyridin ähnlich riechender Syrup von basischen Eigenschaften erhalten. Hierbei geht Silberoxyd in Lösung und kann erst durch Schwefelwasserstoff entfernt werden.

In kleinern Gaben subkutan einverleibt ist das salzsaure Gadinin völlig unschädlich, daher schien mir auch in meiner ersten Publikation, da ich damals nur mit geringen Mengen operieren konnte, diese Substanz ungiftig zu sein. Erst Dosen von 0,1 g bringen bei manchen Meerschweinchen Vergiftungssymptome hervor, doch bedarf es Gaben von 0,5 selbst bis über 1 g des salzsauren Gadinins, um das Leben der Versuchstiere zu gefährden. Eigentümlich ist nun der Verlauf der Vergiftung. Wenige Minuten nach der Injektion beginnt, allerdings nur bei einigen Versuchstieren beobachtet, Ausfluss aus Nase und Mund, der nur in seltenen Fällen abundant wird, jedenfalls bald

1) Ptomaine, I. Teil, S. 48.

wieder versiegt. Alsdann verfallen die Tiere in tiefe Prostration, wobei die Atmung langsamer und die Pupillen weiter werden, bis letztere schließlich gegen Lichteinfall gar nicht mehr reagieren. Bei der Applikation größerer Gaben verlieren die Tiere allmählich die Gebrauchsfähigkeit ihrer Glieder, der Gang wird taumelnd und wankend. Alsdann werden die hintern, später auch die vordern Extremitäten total gelähmt, und das Tier liegt regungslos mit langsamer, oft keuchender Respiration platt auf dem Boden, doch ist die Sensibilität dabei nur wenig alteriert. In diesem paralytischen Zustande gehen die Tiere gewöhnlich zugrunde, doch erfolgt der Tod erst 12 bis 24 Stunden nach der Injektion. Manche Meerschweinchen reagieren selbst auf große Gaben von salzsaurem Gadinin kaum merklich. Mäuse scheinen gegen das Gadinin empfindlicher zu sein als Meerschweinchen, und man bekommt bei diesen Tieren nicht lange nach Inkorporierung des Gadinins das allmähliche Fortschreiten der Lähmung, sowie die totale Paralyse bald zu Gesicht.

Aehnliche Erscheinungen sind es nun, die auch bei der paralytischen Form der Fischvergiftung bei Menschen beobachtet worden sind. Möglicherweise ist der Mensch gegen das Gadinin empfindlicher als Meerschweinchen. Wissen wir ja, dass gewisse Tiere im Gegensatz zum Menschen bestimmte Gifte, z. B. Hunde das für den Menschen so deletäre Wurstgift, ohne jeden Schaden vertragen. Jedenfalls dürfte es angezeigt sein, bei der paralytischen Form der Fischvergiftung in den verdorbenen Fischen auf das eventuelle Vorkommen des Gadinins zu achten.

Das Wachstum im Alter der Schulpflicht.

Von Dr. **Landsberger**,
prakt. Arzt in Posen.

(Fortsetzung.)

Können die Verschiedenheiten nun wirklich als Rassen-Eigentümlichkeiten gedeutet werden? Von vornherein gewiss nicht — denn da die Schwierigkeiten des Messens so beträchtlich sind, so müssten die Differenzen häufiger und umfänglicher sein, ehe jener Schluss erlaubt wäre. Wichtiger ist es schon, wenn ein und derselbe Forscher, der bewusst diese Frage in den Bereich der Untersuchung zieht, sie bejahend beantwortet. Bowditch prüfte gesondert die Kinder von amerikanischen und die von irischen Eltern, und wenn auch die Unterschiede nicht allzu augenfällig sind, so erscheinen sie ihm doch entschieden bedeutender, als die zwischen den verschiedenen Ständen, zwischen arbeitenden und nichtarbeitenden Klassen. Er erklärt deshalb (l. c. S. 51), dass die Beschäftigung und der Wohlstand der Eltern für die Größe der Kinder weniger maßgebend und „unwichtiger“ (less important) ist, als die Rasse, aus der sie stammen. Ich kann ihm nach meinen Ergebnissen nicht beipflichten; es sind ja freilich ganz andere Rassen (bei Bowditch: Amerikaner und Iren,

ZOBODAT - www.zobodat.at

Zoologisch-Botanische Datenbank/Zoological-Botanical Database

Digitale Literatur/Digital Literature

Zeitschrift/Journal: Biologisches Zentralblatt

Jahr/Year: 1887-1888

Band/Volume: 7

Autor(en)/Author(s): Brieger Ludwig

Artikel/Article: Zur Kenntnis der Aetiologie des Wundstarrkrampfes nebst Bemerkungen über das Cholerarot. 298-310